

类风湿关节炎患者外周骨髓源性抑制细胞的检测及其与 Th1/Th2 细胞的相关性

刘海霞¹, 郑 洋¹, 罗祥军¹, 王 鹏¹, 彭 萍², 蒋志军¹ (1. 湖南省永州市中心医院检验科 425006; 2. 湖南省第二人民医院/湖南省临床检验中心, 长沙 410000)

【摘要】 目的 检测类风湿关节炎患者外周骨髓源性抑制细胞和 Th1 以及 Th2, 并分析髓源性抑制细胞与 Th1/Th2 细胞的相关性。**方法** 选取湖南省永州市中心医院 2012 年 1 月至 2013 年 12 月的 40 例类风湿关节炎患者为研究组, 将其分为活动组和稳定组两个亚组, 并且选取同期在湖南省永州市中心医院健康体检的 40 例健康者为健康对照组, 测定两组研究对象的外周骨髓源性抑制细胞和 Th1、Th2 细胞, 并分析髓源性抑制细胞与 Th1/Th2 细胞的相关性。**结果** 研究组患者髓源性抑制细胞和 Th1、Th2 细胞的百分比均明显高于健康对照组, 且两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。活动组中的髓源性抑制细胞和 Th1 细胞的百分比明显高于稳定组, 而 Th2 细胞百分比明显低于稳定组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。活动组和稳定组的髓源性抑制细胞和 Th1 细胞的百分比均高于健康对照组, 而活动组与健康对照组 Th2 细胞百分比比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 稳定组 Th2 细胞百分比高于健康对照组, 差异统计学有意义 ($P < 0.05$)。髓源性抑制细胞百分比与 Th1 细胞百分比呈现负相关性 ($P < 0.05$), 而与 Th2 细胞百分比无相关性, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 临床中类风湿关节炎患者外周血中的髓源性抑制细胞呈现高表达, 且与 Th1 细胞百分比呈现负相关性, 而与 Th2 细胞百分比无相关性。提示外周血中的髓源性抑制细胞和 Th1 细胞可能呈相互拮抗作用, 并且共同参与类风湿关节炎的发生、发展。

【关键词】 类风湿关节炎; 髓源性抑制细胞; Th1 细胞; Th2 细胞

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2014.22.019 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2014)22-3134-03

Detection of peripheral blood myeloid derived suppressor cells in patients with rheumatoid arthritis and its correlation with Th1/Th2 cells LIU Hai-xia¹, Zheng Yang¹, Luo Xiang-jun¹, WANG Peng¹, PENG Ping², JIANG Zhi-jun¹ (1. Department of Clinical Laboratory, Yongzhou Municipal Central Hospital, Yongzhou, Hunan 425006, China; 2. Hunan Provincial Second People's Hospital/Hunan Provincial Clinical Laboratory Center, Changsha, Hunan 410000, China)

【Abstract】 Objective To detect the peripheral blood myeloid derived suppressor cells and Th1 and Th2 in the patients with rheumatoid arthritis, and to analyze the correlation between myeloid derived suppressor cells and Th1/Th2 cells. **Methods** 40 cases of rheumatoid arthritis in the Yongzhou Municipal Central Hospital from January 2012 to December 2013 were selected as the study group and divided into the active subgroup and the stable subgroup. Contemporaneous 40 individuals with the health physical examination were selected as the healthy control group. The peripheral blood myeloid derived suppressor cells, Th1 and Th2 cells were detected in the two groups and the correlation between myeloid derived suppressor cells and Th1/Th2 cells was analyzed. **Results** The percentages of myeloid derived suppressor cells, Th1 cells and Th2 cells in the study group were significantly higher than those in the healthy control group with statistically significant difference between the two groups ($P < 0.05$). The percentages of myeloid derived suppressor cells and Th1 cells in the active subgroup were significantly higher than those in the stable subgroup and the percentage of Th2 cells was significantly lower than that in the stable subgroup, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The percentages of myeloid derived suppressor cells and Th1 cells in the active subgroup and the stable subgroup were significantly higher than those in the healthy control group, but the percentage of Th2 cells had no statistical difference between the active subgroup and the healthy control group ($P > 0.05$); the Th2 cell percentage in the stable subgroup was higher than that in the healthy control group, the difference had statistical significance ($P < 0.05$). The percentage of myeloid derived suppressor cells was negatively correlated with the percentage of Th1 cells ($P < 0.05$), but had no correlation with the percentage of Th2 cells, the difference had no statistical significance ($P > 0.05$). **Conclusion** The peripheral blood myeloid derived suppressor cells are highly expressed in the patients with rheumatoid arthritis in clinic, negatively correlated with the percentage of Th1 cells and have no correlation with the percentage of Th2 cells, which prompts that peripheral blood myeloid derived suppressor cells and Th1 cells may have the mutual antagonistic effect and jointly participate in the occurrence and development of rheumatoid arthritis.

【Key words】 rheumatoid arthritis; myeloid derived suppressor cells; Th1 cells; Th2 cells

类风湿关节炎是临床中常见的疾病之一,属于进行性和对称性关节破坏为主的自身免疫性疾病,早期患者未能有效诊断与系统规范治疗,从而严重影响人们的生活质量^[1]。该病的发病机制与人体的免疫功能紊乱密不可分,尤其是 T 细胞功能异常,而 CD4⁺ Th 细胞一般可以分为 Th1、Th2 以及 Th17 等细胞亚群,并且该类细胞均参与细胞的免疫应答,且在该病的发病中具有调控作用^[2]。为进一步了解该病的发病机制,本研究重点检测类风湿关节炎患者外周血髓源性抑制细胞和 Th1、Th2 细胞,并分析髓源性抑制细胞与 Th1/Th2 细胞的相关性,从而了解该病的发病机制。现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 1 月至 2013 年 12 月湖南省永州市中心医院的 40 例类风湿关节炎患者为研究组,男 15 例,女 25 例,年龄 33~77 岁,平均(54.2±4.6)岁。依据患者肿胀关节数和压痛关节数以及实验室指标进行计算类风湿关节炎疾病活动性评分(DAS28),依据其值分为高度活动(DAS28≥5.1)、中度活动(3.2≤DAS28<5.1)、低度活动(2.6≤DAS28<3.2)、病情缓解(DAS28≤2.6)。将其分为活动组 18 例和稳定组 22 例。40 例患者均符合美国风湿病学会(ACR)中的类风湿关节炎的临床诊断标准。排除伴有糖尿病、系统性红斑狼疮和强直性脊柱炎以及银屑病等自身免疫系统疾病患者;伴有心血管疾病和血液系统与呼吸系统以及内分泌系统等严重疾病患者;伴有肿瘤和其他传染性疾病以及各种急慢性感染等患者。并且选取同期的 40 例在湖南省永州市中心医院健康体检的健康者为健康对照组,男 16 名,女 24 名,年龄 33~78 岁,平均(53.9±4.2)岁。健康对照组研究对象均经过家族遗传史和既往病史以及常规化验检查正常,排除有风湿病和其他自身免疫系统疾病以及呼吸系统、内分泌系统等,血液系统和肝肾功能障碍以及传染与急性感染性疾病。研究组和健康对照组研究对象的一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 检测方法 本研究主要采取流式细胞术检测髓源性抑制细胞、Th1 细胞、Th2 细胞的百分比,并且严格按照说明书进行操作,并且详细记录^[3]。

1.3 统计学处理 采取 SPSS19.0 统计软件进行数据分析与处理,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,独立样本采取 t 进行检验,而髓源性抑制细胞与 Th1、Th2 细胞的相关性采取 Spearman 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究组和健康对照组髓源性抑制细胞和 Th1、Th2 细胞的百分比对比分析 研究组患者髓源性抑制细胞和 Th1、Th2 细胞的百分比均明显高于健康对照组,且两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 研究组和健康对照组髓源性抑制细胞和 Th1 细胞、Th2 细胞的百分比对比分析($\bar{x}\pm s, \%$)				
组别	<i>n</i>	髓源性抑制细胞	Th1 细胞	Th2 细胞
健康对照组	40	45.7±5.2	4.2±1.4	1.0±0.3
研究组	40	56.3±3.7	14.6±2.3	1.4±0.7
<i>t</i>		11.702	7.214	4.253
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05

2.2 研究组中两亚组的髓源性抑制细胞和 Th1、Th2 细胞的百分比对比分析 活动组患者中的髓源性抑制细胞和 Th1 细

胞的百分比明显高于稳定组,而 Th2 细胞百分比明显低于稳定组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 研究组中两个亚组的髓源性抑制细胞和 Th1、Th2 细胞的百分比对比分析($\bar{x}\pm s, \%$)

组别	<i>n</i>	髓源性抑制细胞	Th1 细胞	Th2 细胞
活动组	18	62.5±4.8	18.4±3.2	1.0±0.4
稳定组	22	48.6±4.7	9.7±2.6	1.7±0.8
<i>t</i>		14.240	6.272	5.023
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05

2.3 髓源性抑制细胞与 Th1、Th2 细胞的相关性分析 研究组、稳定组、活动组的髓源性抑制细胞百分比与 Th1 细胞百分比呈现负相关性($P<0.05$),而与 Th2 细胞百分比无相关性,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 3 研究组、稳定组、活动组的髓源性抑制细胞与 Th1、Th2 细胞的相关性分析

组别	Th1 细胞		Th2 细胞	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
研究组	-0.432	0.002	-0.211	0.341
稳定组	-0.521	0.000	-0.311	0.073
活动组	-0.343	0.012	-0.288	0.072

3 讨论

类风湿关节炎是临床中常见的疾病之一,在临床中具有较高的发病率,严重影响人们的身体健康,但是其具体的发病机制尚未明确,多数认为是由于自身的免疫系统功能障碍而引起的,但是具体的作用机制尚未明确^[4]。

髓源性抑制细胞是一种在肿瘤和自身免疫系统疾病以及急慢性炎症与移植排斥反应中的常见细胞。在健康的状况下,该细胞主要是存在于骨髓中,且能够较快地分化为成熟粒细胞和巨噬细胞以及树突状细胞,临床中很少表现免疫抑制作用^[5]。但是在病理的状况下,该细胞很容易受到其他各种可溶性因子的影响,导致整个细胞分化过程受阻,并在外周血与淋巴器官以及炎症发生部位呈现大量的表达^[6]。临床中髓源性抑制细胞主要是通过分泌精氨酸酶 1(Arg-1)和肌醇以及活性氧等产物而抑制 T 细胞的活性与功能,最终促使 T 细胞的凋亡,达到抑制机体的免疫反应^[7]。虽然,临床中显示髓源性抑制细胞能够抑制机体的免疫功能,并促进肿瘤细胞的不断生长。但是,髓源性抑制细胞依然会参与细菌与寄生虫感染和急慢性炎症等疾病。且临床中也越来越多的资料显示,髓源性抑制细胞与自身免疫系统疾病的发生、发展有着密切联系。

类风湿关节炎主要是一种慢性滑膜炎症累及多个关节结构发生的自身免疫性疾病,且该病的发生常常与细胞因子和趋化因子以及 Th1/Th2 细胞平衡以及基因与环境等因素有着密切联系^[8]。虽然临床中对于类风湿关节炎的发病机制尚未完全明确,但是一般认为类风湿关节炎滑膜组织中的 CD4⁺ T 细胞发生弥漫性浸润,且活化的 CD4⁺ T 细胞能够分泌大量的促炎性细胞因子,促进该病的发生、发展^[9]。临床中相关的研究显示,类风湿关节炎其 Th1 亚群呈现明显优势,且有学者提出 Th1 细胞在类风湿关节炎的发生、发展中起到关键性作用^[10]。主要是由于 Th1 能够分泌白细胞介素(IL)-2 和肿瘤坏死因子

(TNF)以及 γ 干扰素(IFN- γ)等因子,从而促使其发挥重要作用。临床研究显示,类风湿关节炎患者外周血中明显存在 Th1 细胞极化的情况,且这种研究与临床以往的研究结果一致^[11]。主要是由于异常增加的 Th1 细胞能够通过血液循环而达到关节局部,并且活化其增值。另外大量分泌的炎性细胞因子也可与其他的效应 T 细胞发生相互作用,从而促进类风湿关节炎的病情发展。通过本次的临床研究还显示,活动组中的髓源性抑制细胞和 Th1 细胞的百分比明显高于稳定组,而 Th2 细胞百分比明显低于稳定组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。进一步说明, Th1 细胞的增殖与免疫学功能均有明显的抑制作用,亦说明在类风湿关节炎患者的病情缓解中,其发挥着重要的调控作用。

本研究结果显示,类风湿关节炎患者体内的 Th1 细胞与髓源性抑制细胞呈现负相关性,而与 Th2 细胞百分比无相关性,差异无统计学意义($P > 0.05$)。临床相关报道显示,髓源性抑制细胞与 Th17 细胞呈现负相关性。主要是由于 Th1 和 Th17 细胞均在类风湿关节炎的发病中起到关键性作用。类风湿关节炎主要是由 Th1 细胞介导而产生的一种慢性炎性反应,一般 Th1 细胞的数量增加,其活性也明显增加,很容易导致 Th1/Th2 平衡失调。同时, Th1 的高表达会抑制 $CD4^+$ T 细胞逐渐向 Th2 细胞分化,会阻碍 Th2 细胞分泌其他炎性因子,最终抑制 Th2 细胞发挥免疫作用。临床中类风湿关节炎的慢性炎性过程中,关节局部的炎性细胞发生浸润,很容易促使保护性细胞因子降低,使得外周血中 Th2 细胞分泌的 IL-4 和 IL-10 明显增加。文献[12]报道,活动组 Th2 细胞百分比明显低于稳定组。进一步说明为类风湿关节炎不同阶段其 Th1/Th2 平衡也会发生改变,类风湿关节炎炎性发展的过程中,其 Th 细胞的比例也会随炎性的发生而改变,尤其在活动期,患者外周血中主要是以 Th1 细胞为主。稳定期主要是以 Th2 为主。进一步体现,类风湿关节炎患者的炎性发生变化时,其 Th 细胞的数量也会发生改变,且髓源性抑制细胞也会随之改变。

综上所述,类风湿关节炎患者外周血中的髓源性抑制细胞呈现高表达,且与 Th1 细胞百分比呈现负相关性,而与 Th2 细胞百分比无相关性。临床中可以将其作为判断类风湿关节炎活动的标志物。同时,外周血中的髓源性抑制细胞和 Th1 细胞可能呈相互拮抗作用,并且共同参与类风湿关节炎的发生、发展。

参考文献

- [1] 周洁如,金敏,陈海燕,等.类风湿关节炎患者 TH 细胞亚群上 CD137 的表达变化[J].中国血液流变学杂志,2009,

19(2):245-248.

- [2] 王小冬,孙博,王菁华,等.辅助性 CD4⁺ T 细胞亚群失衡在实验性自身免疫性重症肌无力大鼠发病机制中的作用[J].中国生物制品学杂志,2010,23(9):930-934.
- [3] 张瑞萍,徐冰心,王社论,等.恶性肿瘤患者外周血调节性 T 细胞及 Th1、Th2 细胞的检测和临床意义[J].中国临床医学,2012,19(6):602-604.
- [4] 庞爱梅,刘凤霞,凌欣.类风湿性关节炎患者外周血 Th1/Th2 细胞平衡变化的研究[J].医学检验与临床,2007,18(4):52-53.
- [5] 许为民,龚爱华,王慧,等.类风湿关节炎患者外周血髓源性抑制细胞的检测及与 Th1/Th2 细胞的相关性分析[J].江苏大学学报:医学版,2013,23(2):140-143.
- [6] Bobat S, Flores-Langarica A, Hitchcock J, et al. Soluble flagellin, FliC, induces an Ag-specific Th2 response, yet promotes T-bet-regulated Th1 clearance of Salmonella typhimurium infection[J]. Eur J Immunol, 2011, 41(6): 1606-1618.
- [7] 李景怡,方勇飞,邹丽云,等. Th1/Th2 细胞因子谱在类风湿关节炎患者外周血和关节积液中的表达及意义[J].第三军医大学学报,2010,32(18):1921-1924.
- [8] Tosolini M, Kirilovsky A, Mlecnik B, et al. Clinical impact of different classes of infiltrating T cytotoxic and helper cells(Th1, th2, treg, th17) in patients with colorectal cancer[J]. Cancer Res, 2011, 71(4): 1263-1271.
- [9] 董兴高. Th1/Th2、Th17/Treg 细胞的平衡与临床[J].湖北民族学院学报:医学版,2012,29(1):67-69.
- [10] Koch L, Fritzsche B, Frommhold D, et al. Lipopolysaccharide-induced expression of Th1/Th2 cytokines in whole neonatal cord and adult blood; role of nuclear factor-kappa B and p38 MAPK[J]. Neonatology, 2011, 99(2):140-145.
- [11] 陈海燕,韩捷,华咏,等.类风湿关节炎患者 Th 细胞亚群的检测及其临床意义[J].中国误诊学杂志,2008,8(6): 1272-1274.
- [12] 王娟,刘瑞洪,肖红波,等.类风湿关节炎大鼠血清 Th1/Th2 水平及意义[J].现代生物医学进展,2010,10(2): 246-247.

(收稿日期:2014-03-17 修回日期:2014-05-18)

(上接第 3133 页)

的比较[J].职业与健康,2008,24(14):1396-1397.

- [5] 高峰.输血与输血技术[M].北京:人民卫生出版社,2003:89-98.
- [6] 李敏芳,刘峰.采用全自动血型仪正反定型不一致的原因分析及对策[J].临床输血与检验,2013,15(1):54-56.
- [7] 颜虹,徐勇勇,赵耐青,等.医学统计学[M].2版.北京:人民卫生出版社,2010:25-32.
- [8] 史广耀.南京地区无偿献血者的年龄分布特征[J].临床

输血与检验,2003,5(1):41-42.

- [9] 颜永强,斯景萍,李亚娜,等.西安市无偿献血人群调查分析[J].实用医技杂志,2010,17(1):28-29.
- [10] 向东,刘曦,郭忠慧,等.上海地区中国人群中 ABO 亚型的研究[J].中国输血杂志,2006,19(1):25-26.
- [11] 周瑞芬. A 亚 B 型误定为 B 型 1 例报告[J].按摩与康复医学,2012,29(3):255-256.

(收稿日期:2014-02-10 修回日期:2014-04-12)